

VALORACION DE LA EXACTITUD POR LOS METODOS ACTUALES EN EL ESTUDIO DE LA METASTASIS OSEA PRECOZ DEL CARCINOMA PROSTATICO*

Dr. Daponte, Daniel P.

Resumen

Se presenta en estudio simultáneo retrospectivo y prospectivo, la valoración de la exactitud de catorce tests en el diagnóstico de las metástasis óseas del carcinoma prostático a la presentación del paciente a la consulta. El análisis de estos datos se efectúa de acuerdo con la teoría del valor predictivo, que incluye sensibilidad, especificidad, valor predictivo para un resultado positivo o negativo y eficacia de cada test estudiado. Se discuten los resultados a la luz de las técnicas tradicionales y recientes. Dentro de estas últimas en particular, el papel del grupo de glicoproteínas plasmáticas llamadas APRP (Acute Phase Reactant Proteins), la dosificación de la fosfatasa ácida prostática por métodos inmunológicos y de una nueva proteína de origen placentario (PAG) de sugerido valor como marcador tumoral. Se subraya la importancia del tacto rectal y el grado de diferenciación celular del carcinoma prostático biopsiado por aguja y se confirma el scanning óseo como test más eficaz. Por último, se sugieren algunas combinaciones prácticas de acuerdo con las disponibilidades clínicas.

Palabras claves: Metástasis óseas. Marcadores tumorales. Presentación clínica. Carcinoma prostático. Eficacia de los métodos.

Aunque en el carcinoma prostático el crecimiento local y la invasión linfática ocasionalmente dominan el cuadro clínico y la diseminación hepática o pulmonar es un hecho muy tardío, el conocimiento de la presencia de metástasis ósea es de fundamental importancia como dato de *staging*, inicio y posterior respuesta al tratamiento hormonal y comparación de diferentes protocolos.

Hace 40 años, el estudio de la diseminación ósea del carcinoma prostático se efectuaba con radiografías de esqueleto y las fosfatasas ácida y alcalina.⁽²⁶⁾ Desde entonces, nuevos procedimientos han ido apareciendo aumentando en número, complejidad y costo.

Aunque en 1942, Treadwell y col. introdujeron los radiotrazadores en el estudio de las metástasis óseas,⁽³¹⁾ es a partir de 1970 que comienza a ser utilizado ampliamente en la valoración de enfermedades malignas y particularmente en el estudio del carcinoma prostático.⁽³⁸⁾

La fosfatasa ácida prostática (FAP), el más viejo marcador tumoral,⁽²⁴⁾ con su dosificación catalítica en diferentes substratos,⁽⁵²⁾ ha sido de incomparable utilidad, no sólo en el diagnóstico, sino incluso en el pronóstico del carcinoma prostático.^(14, 27, 44) A partir de 1964, con el advenimiento de la medición de la FAP por medio de anticuerpos,⁽⁴²⁾ se abre un nuevo campo en exactitud, por la pretendida resolución de los ensayos inmunológicos.^(8, 9, 13, 19, 33)

Las complejas reacciones de la inflamación⁽²⁾ y los cambios de los perfiles de las proteínas plasmáticas producidos en el cáncer, medidos con métodos inmunológicos más exactos,^(10, 11, 12) han llevado al estudio en los tumores urológicos^(4, 34) y particularmente el carcinoma prostático,^(32, 39, 43) a ampliar el conocimiento de las llamadas APRP (*Acute Phase Reactant Proteins*) con la carga tumoral, nivel estrogénico y factores pronósticos.⁽⁴⁰⁾

Se ha relacionado el pronóstico con el grado de diferenciación celular^(17, 21, 44) y el rango del tumor local medido por el examen rectal,^(7, 44) como así también la sintomatología clínica producida por la carga tumoral local.⁽⁴⁰⁾ Es interesante saber la relación de la categoría T (Tumor) y G (Grado) (UICC, 1978), con las metástasis en estudio vertical, por cuanto la mayoría de los pacientes con carcinoma prostático que fallecen por cáncer lo hacen con metástasis clínicamente demostradas (96 %).⁽⁴⁰⁾

Para conocer la exactitud o eficiencia de un método para la valoración de las metástasis, es necesario conocer varios factores previamente, como la sensibilidad, la especificidad

y la prevalencia de metástasis en la primera consulta de pacientes afectos de carcinoma prostático. Con estos datos, el valor predictivo para un resultado positivo y negativo de un método dado puede ser conocido, como así también la eficiencia del test usado.

Es nuestra intención evaluar diferentes métodos para la valoración de las metástasis óseas del carcinoma prostático a la presentación del paciente a la consulta y previo a los cambios producidos por la terapia hormonal.⁽¹⁵⁾

Material y métodos

Pacientes

Los pacientes pertenecen a la consulta urológica de los hospitales del Y.U.C.R.G. (*Yorkshire Urological Cancer Research Group*). Los pacientes con carcinoma prostático avanzado (T3 y T4, M — o M +, UICC, 1978) pertenecen al protocolo 30.762 de la E.O.R.T.C. (*European Organization for Research on Treatment of Cancer*), grupo urológico, para comparar en estudio prospectivo y randomizado el efecto oral del fosfato de estramustina (Estracyt) y dietilbestrol.

Métodos

Las radiografías de esqueleto (Rx) abarcaron cráneo, tórax, columna lumbosacra, pelvis y fémures. Para el *scanning* óseo⁽⁵⁰⁾ se utilizó el pirofosfato de Tc 99 m, administrado por vía endovenosa a dosis de 15 mCi. La FAP (enz) fue medida por el método enzimático tradicional de Fishman y Lerner,⁽¹⁸⁾ basado en la inhibición por tartrato y la alcalina de acuerdo con el método de Kind y King.⁽²⁸⁾ Las biopsias, efectuadas por medio de agujas, se agruparon en relación a la diferenciación celular: G1, G2 y G3, y el tacto rectal de acuerdo con la clasificación de la categoría T de la UICC. Las biopsias efectuadas por RTU (resección transuretral) no se consideraron. La hemoglobina fue medida por el método convencional. Todos estos tests se revisaron en forma retrospectiva, en tanto que las siguientes mediciones se efectuaron en forma prospectiva y de acuerdo con las muestras disponibles en el laboratorio. Todas las pruebas fueron efectuadas dentro de los 2 meses de la consulta del paciente.

La gamma glutamil transpeptidasa fue medida por hidrólisis enzimática del substrato L-glutamyl p-nitroanilide usando una técnica automatizada.⁽²⁵⁾ La alfa 1 glicoproteína ácida (AGP), la alfa 1 antitripsina (ACT), la proteína C reactiva (CRP), la albúmina (Alb) y la alfa 2 glicoproteína

Department of Experimental Pathology and Cancer Research (Prof. E. H. Cooper).

School of Medicine, University of Leeds, Yorkshire, Inglaterra.

Dirección actual: José Hernández 2543, (1426) Capital Federal, Buenos Aires. Argentina.

* Premio Asociación Española de Urología a trabajo de investigación 1982.

asociada al embarazo (PAG) fueron medidas por inmunodifusión radial simple⁽²⁹⁾ usando antisuero y controles cedidos por Behringwerke, Marburg/Lahn, Alemania. Esta misma casa también gentilmente cedió los equipos para la dosificación, tipo *sandwich*, del ensayo enzimático inmunoadsorvente para la FAP (EIA) recientemente evaluada y comparable, en sus resultados, con los sistemas de radioinmunoensayo.⁽⁹⁾

Los siguientes valores fueron considerados como anormales: CRP ≥ 12 mg/l; ACT $\geq 0,8$ g/l; PAG ≥ 5 mg/l; AGP $\geq 1,3$ g/l; FAP (enz) > 4 IU/l; FAP (EIA) ≥ 1 μ g/l; FAI > 13 KA; GGT > 12 IU/l. Para la Alb y la hemoglobina se consideraron como anormales los valores ≤ 35 g/l y < 13 g/l, respectivamente. En el SO se valoró la hipercaptación en áreas patológicas, en Rx las lesiones blásticas, en la categoría T la invasión capsular (T3 y T4) y en la biopsia los grados de menos diferenciación celular (G2 y G3).

Análisis estadístico

Nuestro análisis está basado en la teoría del valor predictivo de Galen y Gambino,⁽²⁰⁾ para la exactitud de un método dado.

La sensibilidad ha sido determinada como el porcentaje de tests positivos en los pacientes afectados de metástasis por carcinoma prostático (positivo en la enfermedad) y la especificidad como el porcentaje de tests negativos en los pacientes sin metástasis óseas (negativo en la salud). El valor predictivo para un resultado positivo ha sido definido como el porcentaje de todos los pacientes con tests positivos y metástasis (confianza en un resultado anormal), y el valor predictivo para un resultado negativo como el porcentaje de todos los pacientes con un test negativo y sin metástasis (confianza en un resultado normal). La eficiencia de un método dado se considera como el porcentaje de pacientes que han sido correctamente clasificados y nos da la confianza general del test empleado.

Para la significación estadística se ha utilizado el t-test usando una calculadora Helwett Packard modelo 10.

Resultados

La sensibilidad y la especificidad más alta de todos los métodos empleados se obtuvo con el tacto rectal (T3 y T4) (95 %) y la FAP (enz) (94 %), respectivamente. El valor predictivo más alto, para un resultado positivo, fue con la FAP (enz) (93 %) y para un resultado negativo, con el SO (88 %). Este último test demostró ser el más eficiente (88 %). El estudio desarrollado de todos los métodos empleados se presenta en la tabla 1.

En el estudio más detallado de la categoría T por el tacto rectal en relación con las metástasis, aunque la relación no fue significativa entre las diferentes categorías, sí lo fue cuando se halló invasión capsular ($p = < 0,02$ para T1 y T2 vs. T3 y T4) (tabla 2).

En el estudio comparativo de la diferenciación celular del carcinoma prostático por biopsia por aguja, aunque estadísticamente fue significativa la división en grados de diferenciación celular en relación a las metástasis, esta significación fue más grande para los mayores grados de anaplasia ($p = < 0,05$ para G1 vs. G2 vs. G3 y $p = < 0,02$ para G1 vs. G2 y G3, respectivamente) (tabla 3).

El estudio de combinaciones en paralelo de las fosfatasa alcalina y ácida (enz), con el SO o Rx se presenta en detalle en la tabla 4.

Discusión

Al aumentar la sensibilidad de un test, disminuye la especificidad y por tanto, el valor predictivo para un resultado negativo, pues paralelamente han aumentado los falsos positivos. Este es el caso de la dosificación de la FAP (EIA)

con el nuevo método inmunológico utilizado,⁽⁹⁾ donde se gana en sensibilidad, pero se pierde en especificidad. No obstante, la eficiencia de la FAP (EIA) se halla mejorada con respecto al método enzimático tradicional, aunque este concepto no es unánimemente aceptado.^(37, 49) Por otra parte, el inicial entusiasmo^(13, 19) y la propuesta como *screening test* para el carcinoma prostático en el hombre adulto,^(8, 33) no ha demostrado la respuesta esperada, debido al bajo valor predictivo en la población general masculina.^(6, 9, 43, 49)

Aunque el SO refleja la función ósea más que su estructura,⁽³¹⁾ es el mejor método en la detección de metástasis del carcinoma prostático, según nuestra experiencia (tabla 1) y la de otros^(1, 31, 38, 41), no sólo superando la sensibilidad de la fosfatasa alcalina⁽³⁵⁾ en similitud con nuestros resultados, sino incluso recientemente relacionado con el pronóstico.⁽³⁶⁾

Se ha sugerido el mal pronóstico de la invasión capsular prostática,^(7, 44) actuando esta última como una verdadera barrera contra la diseminación. El grado de diferenciación celular también ha sido relacionado con el pronóstico.^(17, 21, 44) Nuestros resultados apoyan estadísticamente ambos conceptos en relación con las metástasis (tablas 2 y 3). Hemos elegido la biopsia por medio de aguja y descartado aquéllas por RTU (resección transuretral), por cuanto hay diferencias significativas en relación a la diferenciación celular con respecto a la extracción de material por medio de aguja o de RTU.⁽⁴⁵⁾

Aunque en el carcinoma prostático el tacto rectal ha demostrado ser el mejor método diagnóstico,⁽²³⁾ ha sido interesante el hallazgo de la gran sensibilidad (95 %) en relación con las metástasis, siendo su especificidad muy baja (33 %) debido, probablemente, a los casos de T1 ó T2 con importante anaplasia celular y, por tanto, gran poder de metástasis. No obstante, el análisis detallado de estos datos sugiere que en un tumor T3 ó T4 con una diferenciación celular G2 ó G3, tres de cada cuatro pacientes (78 %) tienen metástasis en el momento de la presentación y nueve de cada diez (89 %) con categoría T4 G3, lo cual representa la cuantificación de dos signos de importante orientación clínica.

En el estudio de la combinación de varios tests en paralelo, es decir simultáneamente (tabla 4), se puede deducir, desde el punto de vista práctico, que en ausencia de SO la mejor asociación son ambas fosfatasa (86 %). Por otro lado, y en caso de contar con estudio gammagráfico, se sugiere la posibilidad de no solicitar la fosfatasa alcalina, pues no mejora la eficiencia de la asociación de la FAP (enz) y el SO (92 %).

El grupo de glicoproteínas que constituyen las llamadas APRP a partir del fraccionamiento de alfa 1 y alfa 2 globulinas y la producción de antisueros específicos, con el consiguiente aumento de precisión en las mediciones, han aportado una nueva visión al complejo mundo de la oncología.^(4, 10, 11, 12, 34) Aunque los valores hallados para las APRP no han sido claramente elevados en la exactitud del diagnóstico de metástasis ósea por carcinoma prostático, su rol de importancia es dentro del monitoreo, control del tratamiento, factor pronóstico y progresión de la enfermedad, donde han aportado nuevas ideas en la comprensión de las reacciones humorales.^(32, 39, 46, 48)

Por último, es alentador el resultado de PAG (alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo) (tabla 1), un reciente marcador tumoral de origen placentario,⁽⁵⁾ sin funciones como transportador de esteroides,⁽⁴⁷⁾ con promisorios resultados en la bibliografía europea, particularmente en cáncer colónico,^(50, 51) pulmonar,⁽²²⁾ mamario⁽³⁰⁾ y melanoma.⁽³⁾ Estudios horizontales sobre el carcinoma prostático están actualmente en marcha.⁽¹⁸⁾

TABLA 1

Resultado en la valoración de diferentes métodos en las metástasis del carcinoma prostático

	Nº de pacientes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo		Eficiencia (%)
				Resultado positivo (%)	Resultado negativo (%)	
Scanning óseo	115	91	88	91	88	90
Fosfatasa ácida (EIA)	81	75	84	88	69	79
Fosfatasa ácida (enz)	115	62	94	93	66	76
Fosfatasa alcalina	115	72	80	83	70	76
PAG	68	48	71	77	64	69
Rx de esqueleto	115	62	91	86	64	71
Tacto rectal	115	95	33	66	84	68
Biopsia con aguja	115	75	53	68	62	65
ACT	93	37	92	89	61	66
CRP	213	35	84	61	62	61
AGP	103	30	81	65	49	53
Albúmina	107	62	60	66	56	52
GGT	101	36	69	54	51	52
Hemoglobina	115	58	67	70	54	44

PAG = Alfa 2 glicoproteína asociada al embarazo.

ACT = Alfa 1 antitripsina.

CRP = Proteína C reactiva.

AGP = Alfa 1 glicoproteína ácida.

GGT = Gamma glutamil transpeptidasa.

TABLA 2

Valor del tacto rectal en el carcinoma prostático en relación con las metástasis (115 pacientes)

	Nº	Sin metástasis		Con metástasis	
		Nº	%	Nº	%
T1	5	5	100	0	0
T2	14	11	79	3	21
T3	74	26	35	48	65
T4	22	7	31	15	69
TOTAL	115	49		66	

Categoría T = UICC, 1978.

p = > 0,25 (T1 vs. T2 vs. T3 vs. T4)

p = < 0,02 (T1 y T2 vs. T3 y T4)

TABLA 3

Valor de la diferenciación celular en el carcinoma prostático y su relación con las metástasis (115 pacientes)

	Nº	Sin metástasis		Con metástasis	
		Nº	%	Nº	%
Bien diferenciado (G1)	42	26	63	16	37
Moderadamente diferenciado (G2)	35	12	34	23	66
Mal diferenciado (G3)	38	11	28	27	72
TOTAL	115	49		66	

p = < 0,05 (G1 vs. G2 vs. G3)

p = < 0,02 (G1 vs. G2 y G3)

Categoría G = UICC, 1978.

TABLA 4

Combinación de varios tests para la valoración de las metástasis en el carcinoma prostático

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo		Eficiencia (%)
			Resultado positivo (%)	Resultado negativo (%)	
FAP y FAI	81	86	93	80	86
FAP y Rx	74	86	96	85	79
FAI y Rx	78	86	95	91	81
FAP y SO	97	87	88	86	92
FAI y SO	94	86	86	91	90
FAP, FAI y Rx	84	82	88	77	83
FAP, FAI y SO	100	88	100	82	92

FAP = Fosfatasa Acida Prostática (enz).

FAI = Fosfatasa Alcalina.

Rx = Radiografía de esqueleto.

SO = Scanning óseo.

Reconocimientos

Se agradece a la Srta. N. Pidcock por la dosificación de algunas de las muestras y al Prof. E. H. Cooper por su consejo y estímulo.

Asimismo se agradece a los señores R. Glashan, Hudders-

field Royal Infirmary; B. Richards, York District Hospital; M. R. G. Robinson, Pontefract General Infirmary; P. H. Smith, St. James' University Hospital, Leeds, miembros del Y.U.C.R.G. (Yorkshire Urological Cancer Research Group) por permitirnos estudiar sus pacientes.

Bibliografía

1. Aguirre, F.; Díaz Gonzales, R.; Leiva, O.; Mayor, J., y Borobia V.: "Evaluación comparativa entre scanning óseo, estudio histológico y bioquímico de la médula ósea, en el estadio del cáncer de próstata". *Acta Urol. Esp.*, 5:99, 1981.
2. Algaba, F.; Santaularia, J. M., y Daponte, D.: "Lesión celular, inflamación y reparación". *Anal. Fund. Puigvert*, 9:93, 1979.
3. Bauer, H. W.; Deutschmann, K. E. M.; Peter, H. H., y Bohn, H.: "Pregnancy associated alpha 2 glycoprotein in malignant melanoma". *Europ. J. Cancer*, 15:123, 1979.
4. Bastable, J. R. G.; Richards, B.; Haworth, S., y Cooper, E. H.: "Acute Phase Reactant Proteins in the clinical management of carcinoma of the bladder". *Brit. J. Urol.*, 51:283, 1979.
5. Bohn, H., y Kranz, Th.: "Untersuchungen über die bindung von steroidhormonen an menschliche schwangerschaftsproteine". *Arch. Gynäk.*, 215:63, 1973.
6. Bruce, A. W.; Mahan, D. E.; Sullivan, L. D., y Goldenberg, L.: "The significance of prostatic acid phosphatase in adenocarcinoma of the prostate". *J. Urol.*, 125:357, 1981.
7. Byar, D. P., y Mostofi, F. K.: "Carcinoma of the prostate: prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies examined by the step section technique". *Cancer*, 30:5, 1972.
8. Coffey, D. S.: "The biochemistry and physiology of the prostate and seminal vesicles". En: "Campbell's Urology", cuarta edición, W. B. Saunders Company, 1978.
9. Cooper, E. H.; Glashan, R.; Robinson, M. R. G.; Morgan, D. B., y Traunter, K.: "The evaluation of a new enzyme immunoassay for measurement of prostatic acid phosphatase". *Clin. Chimica Acta*, 113:27, 1981.
10. Cooper, E. H., y Milford Ward, A.: "Acute Phase Reactant Proteins as aids to monitoring disease". *Invest. Cell Pathol.*, 2:293, 1979.
11. Cooper, E. H., y Stone, J.: "Acute Phase Reactant Proteins in cancer". *Adv. in Cancer Res.*, 30:1, 1979.
12. Cooper, E. H., y O'Quigley, J.: "Acute Phase Reactant Proteins profiles in cancer: an approach to deciphering their message". Abstract, Symposium sur les marqueurs de l'inflammation. Lyon, 22-25 abril, 1981.
13. Chu, T. M.; Wang, M. C.; Scott, W. W.; Gibbons, R. P.; Johnson, J. D.; Schmidt, J. D.; Loening, S. A.; Proust, G. R., y Murphy, G. P.: "Immunochemical detection of serum prostatic acid phosphatase. Methodology and clinical evaluation". *Invest. Urol.*, 15:319, 1978.
14. Daponte, D. P.: "Serum prostatic acid phosphatase (SPAP) and prognosis in patients with prostatic carcinoma". Abstract, Edinburgh Urological Festival, 31st Aug. 1st-2nd, 1981.
15. Daponte, D. P.; Pidcock, N.; Robinson, M. R. G., y Smith, P. H.: "La testosterona plasmática y la globulina transportadora de la hormona sexual (SHBG) en pacientes con carcinoma prostático en tratamiento. Tres años follow-up". *Acta Urol. Esp.*, 6:17, 1982.
16. Daponte, D. P.; Pidcock, N., y Robinson, M. R. G.: "The clinical significance of pregnancy-associated alpha 2 glycoprotein levels (PAG) in prostatic carcinoma". (Pendiente de publicación.)
17. Esposti, P. L.: "Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy. A five-year follow-up study of hormone-treated patients". *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 5:199, 1971.
18. Fishman, W. H., y Lerner, F.: "A method for estimating serum acid phosphatase of prostatic origin". *J. Biol. Chem.*, 200:89, 1953.
19. Foti, A. G.; Herschman, H., y Cooper, J. F.: "A solid-phase radioimmunoassay for human prostatic acid phosphatase". *Cancer Res.*, 35:2446, 1975.
20. Galen, R. S., y Gambino, S. R.: "Beyond normality: the predictive value and efficiency of medical diagnoses". Ed. John Wiley, Nueva York, 1975.
21. Gleason, D. F.; Mellinger, G. T., y The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: "Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging". *J. Urol.*, 111:58, 1974.
22. Gropp, C.; Lehmann, F. G.; Bauer, H. W., y Hareman, K.: "CEA, alpha 1 fetoprotein, ferritin and alpha 2 pregnancy-associated glycoprotein in the serum of lung cancer patients and its demonstration in lung tumor tissue". *Oncology*, 34:267, 1977.
23. Guinan, P.; Bush, I.; Ray, V.; Vieth, R.; Rao, R., y Bhatti, R.: "The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma". *New Engl. J. Med.*, 303:499, 1980.
24. Gutman, A. B., y Gutman, E. B.: "An «acid» phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland". *J. Clin. Invest.*, 17:473, 1938.
25. Haensen, J. P.; Berends, G. T., y Zondag, H. A.: "An automated method for the determination of serum gamma glutamyltranspeptidase". *Clinica Chimica Acta*, 37:463, 1972.
26. Huggins, C., y Hodge, C. V.: "Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate". *Cancer Res.*, 1:293, 1941.
27. Johnson, E. D.; Scott, W. W.; Gibbons, R. P., y col.: "Clinical significance of serum acid phosphatase levels in advanced prostatic carcinoma". *Urology*, 8:123, 1976.
28. Kind, P. R. N., y King, E. J.: "Estimation of plasma phosphatase by determination of hydrolysed phenol with amino-antipyrine". *J. Clin. Pathol.*, 7:322, 1954.
29. Mancini, G.; Carbonara, A. O., y Heremans, J. F.: "Immunochemical quantitation by single radial immunodiffusion". *Immunochemistry*, 2:235, 1965.
30. Maxwell Anderson, J.; Stimson, W. H.; Gettinby, G.; Jhunjhunwala, S. K., y Burt, R. W.: "Detection of mammary micrometastases by pregnancy-associated alpha 2 glycoprotein (PAG) and carcino embryonic antigen (CEA)". *Europ. J. Cancer*, 15:709, 1979.
31. McKillop, J. H., y McDougall, I. R.: "The role of skeletal scanning in clinical oncology". *Brit. Med. J.*, ii:407, 1980.
32. Milford Ward, A.; Cooper, E. H., y Houghton, A. L.: "Acute phase reactant proteins in prostatic cancer". *Brit. J. Urol.*, 49:411, 1977.

33. Murphy, G. P.; Karr, J., y Chu, T. M.: "Prostatic acid phosphatase: where are we?" *CA*, 28:258, 1978.
34. O'Quigley, J.; Haworth, S.; Looper, E. H.; Haije, W.; Van der Werf-Messing, B.; Richards, B., y Robinson, M. R. G.: "Prognostic significance of serum proteins in invasive bladder cancer". *Europ. J. Cancer*, 17:215, 1981.
35. Pistenma, D. A.; Mc Dougall, I. R., y Kriss, J. P.: "Screening for bone metastases are only scan necessary?" *JAMA*, 231:46, 1975.
36. Pollen, J. J.; Gerber, K.; Ashburn, W. L., y Schmidt, J. D.: "Nuclear bone imaging in metastatic cancer of the prostate". *Cancer*, 47:2585, 1981.
37. Quinones, G. R.; Rohner, T. J.; Drago, J. R., y Demers, L. M.: "Will prostatic acid phosphatase determination by radioimmunoassay increase the diagnosis of early prostatic cancer?" *J. Urol.*, 125:361, 1981.
38. Robinson, M. R. G., y Constable, A. R.: "Strontium-87 m and the gamma camera in the study of bone metastases from carcinoma of the prostate". *J. Urol.*, 45:173-178, 1973.
39. Robinson, M. R. G., y Daponte, D. P.: "Carcinoma of the prostate: tumor makers (excluding acid phosphatase)". En: "Renal and prostatic tumors". Eds. Pavone-Macaluso, M.; Smith, P. H., y Edsmyr, F. Plenum Press, Nueva York, en prensa.
40. Robinson, M. R. G., y Daponte, D. P.: "The prognostic significance of the symptoms associated with prostatic carcinoma". (Pendiente de publicación.)
41. Schaffer, D. L., y Pendergrass, P. H.: "Comparison of enzyme, clinical, radiographic and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate". *Radiology*, 121:431-434, 1976.
42. Shulman, S.; Mamrod, L.; Gonder, M. J., y Soanes, W. A.: "The detection of prostatic acid phosphatase by antibody reactions in gel diffusion". *Immunology*, 93:474-478, 1964.
43. Scott, W. W.: "Recent progress and current results in prostatic cancer". First international Symposium on prostatic cancer. *Cancer Topics*, 3:40-41, 1981.
44. Sylvester, R.; Suciú, S.; De Pauw, M. (EORTC Data Centre): "Correlation between grading and clinical response". En: "Renal and prostatic tumors". Eds. Pavone-Macaluso, M.; Smith, P. H., y Edsmyr, F. Plenum Press, Nueva York, en prensa.
45. Sylvester, R.: Comunicación personal.
46. Smith, P. H.; Robinson, M. R. G.; Glashan, R. W.; Pidcock, N. B.; Daponte, D. P., y Cooper, E. H.: "Report on plasma protein profiles in carcinoma of the prostate in relation to tumor stage and method of treatment". Research Laboratories. Beringwerke, Marburg/Lahn, julio 1981.
47. Stimson, W. H.: "Variations in the level of pregnancy-associated alpha-macroglobulin in patients with cancer". *J. Clin. Path.*, 28:868-871, 1975.
48. Trautner, K.; Cooper, E. H.; Haworth, S., y Milford Ward, A.: "An evaluation of serum protein profiles in the long term surveillance of prostatic cancer". *Scand. J. Urol.*, 14:143-148, 1980.
49. Watson, R. A., y Tang, D. B.: "The predictive value of prostatic acid phosphatase as a screening test for prostatic cancer". *New Engl. J. Med.*, 303:497-501, 1980.
50. Wood, C. B.; Horne, C. H. W.; Towler, C. M., y Blumgart, L. H.: "Pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein as a tumor maker in patients with colorectal cancer". *Clin. Oncol.*, 3:372-396, 1977.
51. Wood, C. B.; Horne, C. H. W.; Towler, C. M.; Burt, R. W., y col.: "A clinical comparison of the value of pregnancy-associated alpha-2-glycoprotein and carcinoembryonic antigen assays in patients with colorectal cancer". *J. Clin. Pathol.*, 31:1065-1067, 1978.
52. Yam, L. T.: "Clinical significance of the human acid phosphatases". *Amer. J. Med.*, 56:604-616, 1974.